

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2854908号

(45) 発行日 平成11年(1999) 2月10日

(24) 登録日 平成10年(1998) 11月20日

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 09 B 25/00

識別記号

P 1  
C 09 B 25/00

D

請求項の数1 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平2-11804  
(22) 出願日 平成2年(1990) 1月23日  
(65) 公開番号 特開平3-217459  
(43) 公開日 平成3年(1991) 9月25日  
審査請求日 平成8年(1996) 8月7日

(73) 特許権者 999999999  
三井化学株式会社  
東京都千代田区森が丘3丁目2番5号  
(72) 発明者 小木苗 章  
神奈川県横浜市戸塚区戸塚3-42-7  
(72) 発明者 赤堀 宏行  
神奈川県横浜市港南区南町2-47  
(72) 発明者 三沢 伝英  
神奈川県横浜市栄区飯島町2882  
(72) 発明者 伊藤 尚登  
神奈川県横浜市栄区飯島町2882

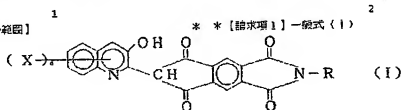
審査官 齋木 以知良

(56) 参考文献 特開 昭51-103131 (J P, A)  
特開 昭52-10330 (J P, A)  
特開 平2-18460 (J P, A)

最終頁に続く

(54) 発明の名称 イミド化合物の製造方法

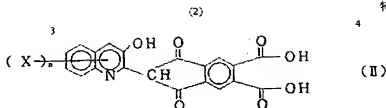
(57) 特許請求の範囲



(式(1)中、Xはハロゲン原子、メチル基、メトキシ基を表わし、nは0または1を表わし、Rは置換または無置換のアルキル基、アリール基、複素環基を表わ

す。) 示される化合物を製造するに際して、

10 一般式(II)



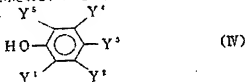
(式(II)中、X、nは式(I)のX、nと同一の意味を表わす。)

で示されるジカルボン酸と一鎖式 (III) :

 $R-NH_2$ 

(式(III)中、Rは式(i)中のRと同一の意味を表わす。)

で示されるアミンを一般式 (IV)



(式 (IV) 中,  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5$  は水素原子, 置換基\*

\*たは無置換のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルコキシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。}

10 で示されるフェノール誘導体を溶媒として、150~170℃  
で加熱反応させることを特徴とする式(1)で表わされ  
る化合物の製造方法。

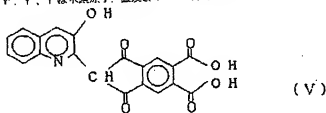
【出題の詳細な説明】

【営業上の利用分野】

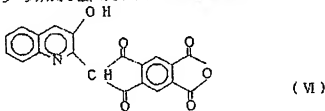
本発明は、顔料、染料、カラー液晶用および偏光板用材料として用いられるイミド型の黄色素の二色性色素の新規な製造法に関するものである。

「従来の特許」

従来、一般式(I)のような黄色系のキノフタロン系色素が知られているが、これは、例えばその原料として、式(V)



で示されるキノフタロン-ジカルボン酸、あるいはその30%の酸無水物である式(VI)



で示される化合物と、式 (III)

 $R-NH_2$ 

(式(III)中、Rは置換または無置換アルキル基、アール基、複素環基を表わす。)

で示される化合物を加熱反応することにより得ることができる(特開昭52-10341、特開昭52-10342、特開昭62-270664)。

この場合、酸無水物 (I) は、大気中の水分で容易に分解して、ジカルボン酸 (V) 式との混合物となっている。

しかるに、従来の方法では、式(V)で示されるジカルボン酸と式(III)で示されるアミンよりイミドを選

扱的に合成することは出来ず、前記特開昭に記載される方法では、純度よく、目的のイミド化合物を得ることはできなかった。

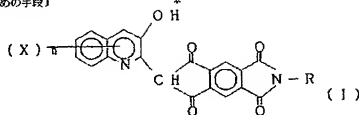
そのため、式(V)又は式(VI)を中間体として製造した式(I)の化合物を樹脂に混合した時は透明の樹脂成型物が得られない。又、液晶用二色性色素あるいは偏光板用二色性色素とした時は、不純物により二色比が著しく低下するという欠点があり、工業的には採用出来る方法ではなかった。

〔三頭が解決しようとする課題〕

本発明の目的は、キノフタロン—ジカルボン酸系の中間体を原料として、純度よく、目的の二色性色素イミド

化合物を得る製造方法を提供することにある。  
【課題を解決するための手段】

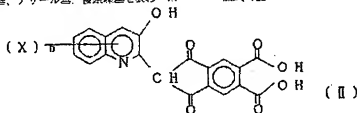
\* 本発明は、一般式 (I)



(式 (I) 中、Xはハロゲン原子、メチル基、メトキシ基を表わし、nは0または1を表わし、Rは置換または無置換のアルキル基、アリール基、複素環基を表わす。)

※

で示される化合物を製造するに際して、一般式 (II)



(式 (II) 中、X、nは式 (I) のX、nと同一の意味を表わす。)

★ R-NH<sub>2</sub>

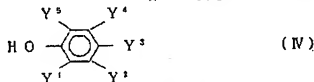
(III)

で示されるジカルボン酸と一般式 (III)

(式 (III) 中、Rは式 (I) 中のRと同一の意味を表わす。)

★

で示されるアミンを一般式 (IV)



(式 (IV) 中、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Y<sub>4</sub>は水素原子、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルコキシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。)

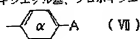
で示されるフェノール誘導体を溶媒として、100~170℃で加熱反応させることを特徴とする式 (I) で表わされる化合物を製造方法である。

式 (II) 中、Xで表わされるキノリン環に置換してもよいハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

式 (III) 中、Rで示される置換または無置換のアルキル基の例としては、炭素数1~20の直鎖又は分枝の炭化水素基；メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル

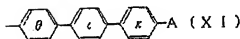
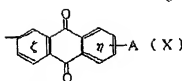
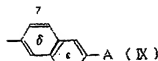
☆基、メトキシブチル基、フェノキシエチル基などの直鎖又は分枝の炭素数1~30のアルコキシアルキル基；クロルメチル基、クロルエチル基、クロルブチル基、フロロメチル基、フロロエチル基、フロロメチル基、フロロエチル基、フロロブチル基などの炭素数1~20のハロゲンアルキル基；トリフロロメチル基、トリクロロメチル基、ジブromoメチル基、ペンタフロロエチル基、ヘキサフロロブチル基などのパーハロゲンアルキル基；ベンジル基、フェニルエチル基などのアラルキル基などが挙げられる。

置換または無置換のアリール基の例としては、下記一般式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI)



(4)

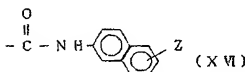
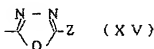
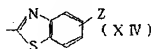
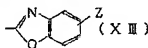
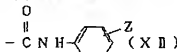
8



で示される基が挙げられる。

式 (VII) ~ (XI) において、各芳香族環  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\eta$ 、 $\theta$ 、および  $\kappa$  は、ハロゲン原子；メチル基、エチル基、イソプロピル基などの直鎖又は分枝又は環状の炭素数 1~4 の炭化水素基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などの直鎖又は分枝のオキ

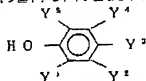
\* 炭素数 1~6 のアルコキシ基などで置換されてもよい。又、A は水素原子；ハロゲン原子；メチル基、エチル基、シクロヘキシル基などの直鎖又は分枝又は環状の炭素数 1~20 の炭化水素基；メトキシ基、エトキシ基、フェニルメトキシ基などの直鎖または分枝の炭素数 1~30 のアルコキシ基；フェノキシ基などの炭素数 1~22 のアリールオキシ基あるいは、下記一般式 (XI) D、(XII) D、(XIV)、(XV) および (XVI) で表わされる置換基を示す。



基 (XII) ~ (XVI) の Z は水素原子；ハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの直鎖又は直鎖の炭素数 1~20 の炭化水素基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など分枝又は直鎖の炭素数 1~10 のアルコキシ基；フェニル基、ナフチル基などのアリール基；フェノキシ基などの炭素数 1~14 のアリールオキシ基；アセトキシ基などの炭素

※ アルコキシ基；クロロメチル基、クロロエチル基などの炭素数 1~2 のハロゲンアルキル基；トリフロロメチル基などのパーハロゲンアルキル基；ベンジル基、フェニルエチル基などの炭素数 1~20 のアラルキル基を示す。置換または無置換の炭素環基の例としては、チオフェン、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、フラン、ピロール、キノリン、ピリジン、メチルピリジンなどの置換又は無置換の炭素環基が挙げられる。

式 (I) で示されるイミド化合物を製造するに際して、使用する溶媒は、式 (IV)



(IV)

(式 (IV) 中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$  は水素原子、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルコシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。)

で示されるフェノール誘導体である。

式 (IV) 中、置換または無置換のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの直鎖又は分枝の炭素数 1~4 の炭化水素基；クロロ

メチル基、クロロエチル基、フロロメチル基、フロロエチル基、ブロムメチル基、ブロムエチル基、ヨウ化メチル基、ヨウ化エチル基などの炭素数 1~2 のハロゲンアルキル基；トリフロロメチル基、トリクロロメチル基、ジブロムメチル基、ペンタクロロエチル基などのパーハロゲンアルキル基；ベンジル基などのアラルキル基などが挙げられる。

置換または無置換のアルコキシ基の例としては、メト

キシ基、エトキシ基、プロポキシ基のような炭素数1〜3の分岐又は直鎖の炭化水素オキシ基；クロロメトキシ基のようなハロゲンアルコキシ基などが挙げられる。

置換又は無置換のアルコキシカルボニル基の例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基のような炭素数1〜4の分岐又は直鎖の炭化水素オキシカルボニル基；クロロメトキシカルボニル基のようなハロゲンアルコキシカルボニル基などが挙げられる。

ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

使用する溶媒の量は、前述の式(II)で示されるジカルボン酸1当量部に対して1〜100当量部であり、工業的には5〜20当量部が好ましい。

式(I)で示されるイミド化合物を製造するに際して、溶媒を加熱する温度は工業的には100〜170°Cが好ましい。又、式(II)で表わされるジカルボン酸と式(II)で表わされるアミンとはほぼ等量使用する。さらに、必要に応じてキノリン、イソキノリン、ピリジンなど

\*との触媒を添加してもよい。

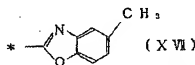
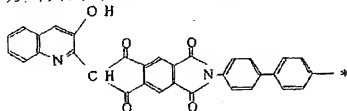
以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものでないことはいうまでもない。

#### (実施例)

##### 実施例1

3'-ヒドロキシキノフタロン-5,6-ジカルボン酸377当量部と4-アミノ-4'-(5-メチルペンゾイキサゾリル)ビフェニル301当量部をイソキノリン130当量部、メタクレゾール360当量部中で150°Cに加熱して反応させ、析出した結晶を溶過温度150°Cにて遠心し、メタクレゾール720当量部、メタノール6000当量部で洗浄、乾燥した。こうして得られた化合物を(甲)とする。

また、3'-ヒドロキシキノフタロン-5,6-ジカルボン酸無水物を原料として特開昭62-27664に記載された製造法、すなわちN-メチルピロリドンで溶媒として加熱還流する方法を用いて得られるイミド化合物(式(XVII))



と前記化合物(甲)の紫外線吸収スペクトルの比較を行った結果、双方のスペクトルピーク値が一致することを確認した(表1)。

表1 紫外線吸収スペクトル

	対応するピーク( $\text{cm}^{-1}$ )		
化合物(甲)	1780	1722	1648
化合物(XVI)	1779	1721	1647

紫外線吸収スペクトルピーク $1780\text{cm}^{-1}$ はイミド基の吸収を示している。

また、表2に示すように化合物(甲)の元素分析値は化合物(XVII)の計算値とよく一致している。

表2 元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	73.21	3.75	9.49
実測値	72.98	3.71	9.42

表1および表2の結果より、化合物(甲)は、式(XVII)のイミド化合物であることを確認した。

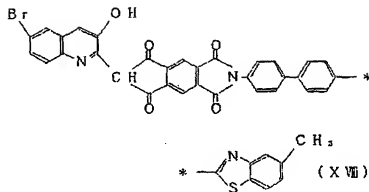
なお、化合物(甲)の収率は95%、液体クロマトグラフによる純度は98%であった。

##### 実施例2

3'-ヒドロキシ-6'-プロポキシノフタロン-5,6-ジカルボン酸456当量部と4-アミノ-4'-(ペンゾアゾリル)ビフェニル301当量部をイソキノリン130当量部、o-クロロフェノール900当量部中で160°Cに加熱して反応させ、析出した結晶を溶過温度130°Cにて遠心し、o-クロロフェノール900当量部、メタノール7

500当量部で洗浄、乾燥し、式(XVII)の化合物を得

た。



得られた化合物の元素分析値を表3に示す。

表3 元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)
計算値	64.63	2.79	5.82	4.44	11.06
実測値	64.77	2.72	5.60	4.28	10.98

\* %であった。

表組例3~9

表4に示すモノ置換アミンと下記一般式(XIX)のジカルボン酸誘導体を用いて、各溶剤中で反応を行い、相当する式(1)のイミド化合物を得た。

29 イミド化反応物の確認は、元素分析で行った。その結果を表5に示す。

また、式(XVIII)の化合物の収率は94%、純度は98%\*

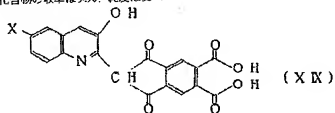


表4

実施例 (XY) のX	Y	Y	溶媒	反応温度(°C)	収率(%)
3	H		m-クレゾール	130	88
4	H		o-クレゾール	150	86
5	CH3		m-クレゾール	130	87
6	H		エチルフェニル	150	90
7	C2		o-クロロフェニル	170	92
8	I		o-クレゾール	150	88
9	F		エチルフェニル	150	83

表 5 元素分析値

	(上段 計算値 下段 理論値)		
	C(%)	H(%)	N(%)
実施例 3	75.32 75.23	4.56 4.47	6.13 6.08
# 4	73.63 73.41	3.51 3.38	6.96 6.84
# 5	76.78 76.62	4.06 4.02	5.84 5.77
# 6	70.69 70.65	3.25 3.19	5.89 5.80
# 7	69.72 69.65	3.07 2.88	8.13 7.93
# 8	64.11	3.00	5.22

\*

	(上段 計算値 下段 理論値)		
	C(%)	H(%)	N(%)
	63.06	2.93	5.04
# 9	66.05 66.00	4.85 4.83	6.42 6.31

(発明の効果)

- 本発明の方法は、キノフタロン系ジカルボン酸を原料としてイミド化合物を合成し、かつ、従来の方法で製造した二色性色素以上の高純度色素を得ることが出来る点において優れた製造方法である。

\*

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>4</sup>, DB名)

C09B 25/00

CA (STN)

WPIDS (STN)

REGISTRY (STN)



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-3019

(43) 公開日 平成9年(1997)1月7日

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 C 233/81		9547-4H	C 0 7 C 233/81	
A 6 1 K 31/165	ABX		A 6 1 K 31/165	ABX
31/275	ABN		31/275	ABN
31/425	ADS		31/425	ADS
31/44	ACV		31/44	ACV
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁) 最終頁に記く				

(21) 出願番号 特願平7-151896

(22) 出願日 平成7年(1995)6月19日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区壺ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 磯崎 正史

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 中村 圭一

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 粕川 博明

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

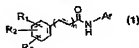
テルモ株式会社内

(54) 【発明の名称】 アミド誘導体およびそれを含有する医薬製剤

(57) 【要約】

【構成】 2-(2,5-ジメトキシシナモイルアミノ)チアゾールなどの下記一般式(1)で示されるアミド誘導体およびそれを含有する医薬製剤。

(化1)



式1中、R1、R2、R3は、同一または異なって、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、Arは、アリール基、nは0または1の整数を示す。

【効果】 平滑筋細胞に対する増殖抑制作用を有し、血管壁肥厚防止薬として有効である。

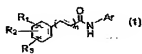
(2)

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示されるアミド誘導体。

【化1】



(式1中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、同一または異なる、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、 $Ar$ はアリール基、 $n$ は0または1の整数を示す。)

【請求項2】 請求項1記載のアミド誘導体を含有してなる医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、平滑筋細胞、腎メサンジウム細胞、腎糸球体細胞等の数種の中胚葉系細胞の増殖抑制作用を有し、PTCA後の再狭窄、慢性糸球体腎炎等に代表される炎症性並びに細胞増殖性繊維化症を有効に治療するアミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 狭心症、心筋梗塞等における病態の発症は、それら先行して生じる冠動脈硬化症が大きな原因であることが知られている。動脈硬化によって生じる内腔の狭小化や血管の弾性消失が、心筋組織への栄養および酸素不足をもたらす。上記病態を誘導する。血管内腔の狭小化は、泡沫化マクロファージやコレステロールの内腔への蓄積に加え、血管中膜平滑筋細胞の内腔への遊走、内腔での増殖によって生じる細胞繊維性内腔閉塞がその大きな原因であると言われている。近年、狭窄像を呈する動脈硬化血管を外科的に治療する方法として、経皮的冠動脈拡張術(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty:PTCA)が普及しつつある。PTCA術は大腿動脈などからバルーンカテーテルを遠隔的に挿入してゆき、狭窄部でバルーンを膨らませ、物理的に血管を拡張させるものである。

【0003】 しかし、この治療法の最大の問題点は、施行後3〜6ヶ月で、施行例の30〜50%に再び狭窄が起きることである(Spencer B.King,Am.J.Cardiol,1987,59(3),1B)。この再狭窄は、コレステロールの沈着は観察されず、むしろそのほとんどを平滑筋細胞やこの細胞が産生する細胞間マトリックスによって構成された、いわゆる細胞繊維性内腔閉塞である。従って、PTCA術後の再狭窄防止、ひいては動脈硬化の治療法としては、血管内腔で生じる平滑筋細胞の遊走、増殖を抑制することが有効である。現在のごとき、そのような従来技術としては特許公報特開平6-135829号、特許公報特開平6-305966号が報告されているが、平滑

筋細胞の増殖をより強く誘導する活性物質の出現が強く望まれている。

【0004】 同様に慢性腎炎においても糸球体内でメサンジウム細胞の増殖並びに細胞間マトリックス増生が腎硬化をもたらす。腎機能低下を引き起こす原因であることが知られている。そのほか、肝線維症では間葉系細胞の星状細胞の増殖並びにコラーゲンの異常産生が、肝線維症、肝臓遷移時に生じる硬膜肥厚においても炎症後に生じる線維芽細胞の異常増殖並びに細胞間マトリックス増生が病態の原因であると言われている。そのためこれら細胞の異常増殖並びに細胞間マトリックス増生を有効に治療する薬剤の開発が切望されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明は、PTCA術後の再狭窄防止薬、自家血管および人工血管移植後の再狭窄防止薬ひいては動脈硬化の治療薬および予防薬として有用である化合物およびこれを有効成分とする血管壁肥厚防止薬を提供することを目的とする。加えて同様に炎症によって誘導される細胞増殖並びに細胞間マトリックスの増生に起因する線維症あるいは線維性硬化症治療に有効な化合物としても提供される。

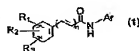
【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、新規のアミド誘導体に関し、それらの薬理活性を鋭意検討した結果、驚くべくことに本発明のアミド化合物が、PDGFによって遊起される培養平滑筋細胞の増殖作用を特異的に抑制することを見出し、本発明を完成させた。下記本発明とは以下の通りである。

【0007】 下記一般式(1)で示されるアミド誘導体である。

【0008】

【化2】



【0009】 (式1中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、同一または異なる、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、 $Ar$ はアリール基、 $n$ は0または1の整数を示す。)

【0010】 また、本発明は上記のアミド誘導体を含有してなる医薬製剤である。また、本発明は上記のアミド誘導体を含有してなる血管壁肥厚防止薬である。

【0011】 本明細書において「アルキル」とは、直鎖状または分枝鎖を意味し、これにはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが含まれるが、これら

に限定されるものではない。

【0012】本明細書において「アルコキシ」とは、 $-OR$  ( $R$  はアルキル基) を意味し、これには、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0013】本明細書において「アリール」とは、置換または非置換の炭素環式または複素環式芳香族基（置換基は、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン置換アルキル基から選ばれる）を意味し、これにはフェニル基、1-または2-ナフトル基、2-, 3-または4-ビニル基、2-または3-フリル基、2-4-または3-チアゾリル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0014】本明細書において「アリールオキシ」とは、 $-OR$  ( $R$  はアリール基) を意味し、これにはフェニルオキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

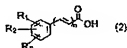
【0015】本明細書において「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子に由来する基を意味する。

【0016】本明細書において「ハロゲン置換アルキル」とは、1またはそれ以上のハロゲンで置換された上記アルキル基を意味し、これにはクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2-ジフルオロエチル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0017】本発明の化合物は、いずれも文献未載の新化合物であり、一般式(1)で表される化合物は、例えば下記一般式(2)で表されるカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体と反応させてカルボキシル基における反応性誘導体と置き、ついで、下記一般式(3)で表されるアミン誘導体と反応させることによって製造することができる。

【0018】

【化3】



【0019】(式2中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ は前記一般式(1)と同じ意味を持つ。)

【0020】

【化4】



【0021】(式3中、 $Ar$ は前記一般式(1)と同じ意味を持つ。)

【0022】カルボン酸誘導体(2)とカルボン酸活性化剤との反応において、カルボン酸活性化剤としては、例えば塩化チオニル、五塩化リン、クロロ酸エステル(クロロ酸メチル、クロロ酸エチル)、塩化オキサ

リル、カルボジイミド類(例えば、 $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC))などがあげられるが、カルボジイミド類と $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンまたはヒドロキシベンゾイミドを併用してもよい。この反応は通常、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどのエーテル類、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、 $N,N$ -ジメチルアセトアミドまたはこれらの混合溶媒などの存在下に行われる。反応温度は通常 $-10^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ である。

【0023】この反応において、カルボン酸活性化剤として、塩化チオニル、塩化オキサリルまたは五塩化リンを用いた場合は反応性誘導体として該ハロゲン化合物が得られ、カルボン酸活性化剤としてクロロ酸エステルを用いた場合は反応性誘導体とした混合脱水物が得られ、またカルボン酸活性化剤としてカルボジイミド類を用いた場合は反応性誘導体として活性エステルが得られる。

【0024】カルボン酸誘導体(2)のカルボキシル基における反応性誘導体とアミン誘導体(3)との反応は、酸反応誘導体が該ハロゲン化合物である場合は例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトンなどの溶媒中、炭酸剤(ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下に無水または含水条件下に行なわれる。反応温度は $-50^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ である。該反応性誘導体が活性エステルまたは混合脱水物である場合はカルボン酸誘導体(3)のカルボン酸活性化剤との反応で用いた溶媒と同様な溶媒中で行うことができる。この場合の反応温度は通常 $0 \sim 30^{\circ}C$ で反応時間は通常1〜5時間である。このように製造されるアミン誘導体(1)は、自体公知の分析、精製手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶)などにより単離採取することができる。

【0025】本発明のアミン誘導体は場合によっては薬学的に許容しうるその塩であっても良く、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、トモタミジン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、キチン塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等、アルギニン、リジン、アスパラギン酸などのアミノ酸塩等が挙げられる。

【0026】本発明のアミン誘導体は、血管拡張剤防止薬として経口的にも非経口的(例えば、静脈内、筋肉内、皮下)にも投与することができる。本発明の有効成分

化合物の投与量は、患者の年齢、体重、症状によって異なるが、通常、1日当たり約0.1~1000mg/kg、好ましくは1~100mg/kgを1~3回に分けて投与する。

【0027】本発明の化合物は有効成分もしくは有効成分の1つとして単独または製剤担体と共に公知の製剤技術によって錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤、もしくは塩剤等の投与に適した任意の製剤形態をとることができる。具体的な製剤担体としては、でんぷん類、ショ糖、乳糖、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミニウム酸マグネシウム、無水ケイ酸、および合成ケイ酸アルミニウム等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチンおよびポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび架橋ポリビニルピロリドン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク等の滑沢剤、セルロースアセテートブタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸およびメタアクリル酸メチルコポリマー等の被覆剤、ポリエチレングリコール等の溶解補助剤、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンセテール、シロリル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびグリセリンモノステアレート等の乳化剤、EDTAなどのキレート剤、緩衝剤、防腐剤、防湿剤、カカオ脂およびブイテプゾールW35等の香料をあげることが出来る。

【0028】

【実施例】次に実施例、試験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、試験例に限定されるべきものではない。

【0029】(実施例1)

2-(2,5-ジメチルキシシナモイルアミノ)チアゾールの合成

2-アミノチアゾール(1.20g, 12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、2,5-ジメチルキシシナモイル(2.08g, 10mmol)を加える。さらに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド塩(1.91g, 10mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1%メタノール/クロロホルムの溶出成分より下記式(4)にその構造を示し、下記の性質を示す淡黄色固体(再結晶：THF)の目的化合物(1、

34g, 46%)を得た。

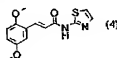
【0030】Mp: 220.0-221.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=15.93Hz), 7.01 (1H, d, J=2.75), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=2.75Hz), 7.20 (1H, d, J=3.66Hz), 7.49 (1H, d, J=3.66Hz), 7.88 (1H, d, J=15.93Hz)

MS (FAB): 292 (M+1)

【0031】

【化5】



【0032】(実施例2)

4'-シアノ-4-フェニルベンズアニリドの合成

4-フェニルカルボクロライド(1.08g, 5mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液に、ジメチルアミノピリジン(733mg, 6mmol)と4'-シアノアニリン(591mg, 5mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1%メタノール/クロロホルムの溶出成分より下記式(5)にその構造を示し、下記の性質を示す無色固体(再結晶：酢酸エチル-ヘキサン)の目的化合物(990mg, 66%)を得た。

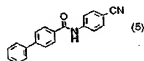
【0033】Mp: 215.0-216.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.41 (1H, t, J=7.80Hz), 7.45 (2H, t, J=7.80Hz), 7.62 (2H, d, J=7.80Hz), 7.64 (2H, d, J=8.40Hz), 7.72 (2H, d, J=8.10Hz), 7.81 (2H, d, J=8.40Hz), 7.93 (2H, d, J=8.10Hz), 8.03 (1H, bs)

MS (FAB): 299 (M+1)

【0034】

【化6】



【0035】(実施例3)

2'-(5'-ジメチルキシ-4-フェニルベンズアニリド)の合成

実施例1の方法に準じて、下記式(6)にその構造を示

し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

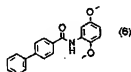
[0036] Mp: 139.0-140.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=8.80Hz), 6.84 (1H, d, J=8.80Hz), 7.40 (1H, t, J=7.30Hz), 7.47 (2H, J=7.30Hz), 7.63 (2H, d, J=7.30Hz), 7.72 (2H, d, J=8.60Hz), 7.97 (2H, d, J=8.60Hz), 8.31 (1H, s), 8.62 (1H, bs)

MS (FAB): 334 (M+1)

[0037]

[化7]



[0038] (実施例4)

2-(2,5-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成

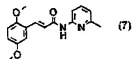
実施例2の方法に準じて、下記式(7)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

[0039] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=15.6Hz), 6.83-6.91 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J=15.6Hz), 8.17 (1H, d, J=8.4Hz), 8.53 (1H, bs)

MA (FAB): 299 (M+1)

[0040]

[化8]



[0041] (実施例5)

2-(2,4-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成

実施例2の方法に準じて、下記式(8)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

[0042] Mp: 138-143°C

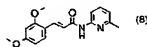
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8.4Hz), 6.61 (1H, d, J=15.8Hz), 6.89 (1H, d, J=7.6Hz), 7.41 (1

H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.90 (1H, d, J=15.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 8.19 (1H, s)

MS (FAB): 299 (M+1)

[0043]

[化9]



[0044] (実施例6)

2-(3,5-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成

実施例1の方法に準じて、下記式(9)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

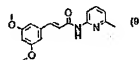
[0045] Mp: 136-138°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=15.4Hz), 6.48 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.67 (1H, d, J=15.4Hz), 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 8.69 (1H, s)

MS (FAB): 299 (M+1)

[0046]

[化10]



[0047] (実施例7)

2-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)ピリジンの合成

実施例1の方法に準じて、下記式(10)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

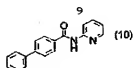
[0048] Mp: 164-165°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.02-7.06 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.70 (2H, d, J=8.80Hz), 7.73-7.77 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=8.80Hz), 8.21-8.23 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=8.40Hz), 9.02 (1H, s)

MS (FAB): 275 (M+1)

[0049]

[化11]



## 【0050】(実施例8)

2-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4,6-ジメチルピリジンの合成

実施例1の方法に準じて、下記式(11)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

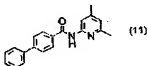
【0051】Mp: 156-159°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, d, J=8.6Hz), 8.07 (1H, s), 8.60 (1H, s)

MS (FAB): 303 (M+1)

【0052】

【化12】



## 【0053】(実施例9)

2-(5-(3,4,5-(トリメトキシ)フェニル)-ベンゼン-2,4-ジエノイル)アミノ-6-メチルピリジンの合成

実施例1の方法に準じて、下記式(12)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。

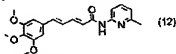
【0054】Mp: 169-171°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.88 (6H, s), 3.90 (3H, s), 6.07-8.15 (9H, m), 8.27 (1H, bs)

MS (FAB): 377 (M+1)

【0055】

【化13】



## 【0056】(試験例)

培養平滑筋細胞の増殖抑制作用

6週齢雄istar系雄性ラット(日本チャールズリバー社

製)の腹部大動脈から中腸平滑筋層を取り出し、1mlの切片にした後、25cm<sup>2</sup>の培養フラスコ(コーニング社製)にはりつけ、10%血清を含むDulbecco modified eagle medium (以下DMEMと略す: 日本社製)中で、2~3週間37°C、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の条件下にてインキュベーターで培養した。切片から伸張し、分裂した細胞を初代培養平滑筋細胞として採取した。初代培養平滑筋細胞は、直径9cmのシャーレ(コーニング社製)にて10%胎児血清(ギブコ社製)を含むDME M中で培養し、コンフルエントに達する3~4日目に3倍量に継代した。この操作を4~8回繰り返す間の、すなわち、継代数5~9代の間の細胞を用いて試験を行った。上記培養平滑筋細胞は24穴プレート(ワルコン社製)に8×10<sup>4</sup>個の平滑筋細胞/穴/700μl DMEMの割合で播種した。オーバーナイト後、無血清にし、2日間インキュベーターで培養した。この条件下では、培養平滑筋細胞は細胞周期がG<sub>0</sub>(静止期)になり、分裂しなくなる。

【0057】試験に供したヒドロキシル酸誘導体は dimethylsulfoxide (DMSO)に溶解後、4% bovine serum albuminを含むDMEMによりまず100倍に希釈し、さらにDMEMで20倍に希釈した。つまり2000倍希釈溶液を培養刺激因子とともに上記条件下の細胞に添加した。使用した増殖因子は、10%胎児血清、10ng/ml血小板増殖因子(βDGF)、5ng/ml線維芽細胞増殖因子(FGF)、5ng/ml上皮細胞増殖因子(EGF)、20ng/mlインスリン様増殖因子-1(IGF-1)をそれぞれ使用した。刺激18時間後に0.5μCi/ml/穴の割合で[3H]-methyl thymidine (アマナム社製)を添加し、6時間後に培養を除去した。細胞は1mlのリン酸緩衝液(Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-free)で2回洗浄後、500μlの0.1%SDSを含むトリス塩緩衝液で溶出した。十分に洗浄後500μlのうち100μlをろ紙に染み込ませ乾燥させた。ろ紙は4°C下、5%トリクロロ酢酸(含100mMβ-リノール酸)溶液で15分ずつ3回、エタノールで15分ずつ2回洗浄後乾燥し、トルエン系シンチレーター10mlを含むバイアル瓶底に沈めた。これを液体シンチレーションカウンター(パッカード社製)にて5分間測定した。表1には10%胎児血清と10ng/ml血小板増殖因子(βDGF)刺激による乗物の50%平滑筋細胞増殖阻害活性濃度(IC<sub>50</sub>)を示す。

【0058】

【表1】

表1 培養平滑筋細胞増殖抑制作用に対する  
本発明のアミド誘導体の抑制効果

実験例	誘導式	細胞増殖50%抑制濃度 (mol/l)	PDGF刺激50%抑制濃度 (mol/l)
1	4	$7.2 \times 10^{-6}$	$1.8 \times 10^{-6}$
2	5	$>100$	$5.8 \times 10^{-7}$
3	6	$4.1 \times 10^{-6}$	$1.8 \times 10^{-6}$
4	7	$1.1 \times 10^{-5}$	$1.3 \times 10^{-6}$
5	8	$1.5 \times 10^{-5}$	$2.2 \times 10^{-6}$
6	9	$6.3 \times 10^{-6}$	$1.3 \times 10^{-6}$
7	10	$>100$	$2.0 \times 10^{-6}$
8	11	$2.8 \times 10^{-5}$	$3.1 \times 10^{-6}$
9	12	$4.2 \times 10^{-6}$	$6.2 \times 10^{-7}$

【0059】(急性毒性)ICR系雄性マウス(5週齢)を用いて経口および経胃内投与により急性毒性試験を行った結果、本発明のアミド誘導体のLD<sub>50</sub>値はいずれも320mg/kg以上であり、有効性に比べて高い安全性が確認された。

【0060】

\*【発明の効果】本発明に係る新規なアミド誘導体およびこれを含む医薬製剤は、平滑筋細胞に代表される腎メサンジウム細胞、繊維芽細胞等の数種の中胚系細胞の増殖抑制作用を有し、PTCA後の再狭窄、慢性糸球体腎炎等に代表される炎症性並びに細胞増殖性微循環障害を有効に治療する医薬品として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>8</sup>

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

C07C 231/02

9547-4H

C07C 231/02

233/02

233/02

233/64

9547-4H

233/64

233/88

9547-4H

233/88

255/60

9357-4H

255/60

C07D 213/75

C07D 213/75

277/46

277/46